

RECEIVED

MAY 21 2002

TECH CENTER 001290

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIETE DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/78328 A3(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 38/27.  
38/25, 31/00, 45/06, 38/30, A61P 15/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05517

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. Juni 2000 (15.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
199 27 678.1 17. Juni 1999 (17.06.1999) DE

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: BECKER, Armin, Johannes [DE/DE];  
Blumhardthof 9, D-30625 Hannover (DE). STIEF,  
Christian, Georg [DE/DE]; Rehmenbreiten 6, D-30966  
Hemmingen (DE). ÜCKERT, Stefan [DE/DE]; Erich-Ol-  
enhauer-Str. 3, D-30827 Garbsen (DE). JONAS, Udo  
[DE/DE]; Schopenhauer-Str. 27, D-30625 Hannover (DE).(74) Anwalt: TESCH, Rudolf; 10, rue du Général Freytag,  
F-67390 Marckolsheim (FR).(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA,  
BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD,  
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT,  
LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI,  
SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts:

28. Februar 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF GROWTH HORMONE (hGH) FOR THE TREATMENT OF SEXUAL FUNCTIONAL DISTURBANCES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON WACHSTUMSHORMON (hGH) ZUR THERAPIE SEXUELLER FUNKTIONSSTÖ-  
RUNGEN(57) Abstract: The invention relates to the use of the human growth hormone (hGH, GH) either on its own or in combination with  
active substances which result in GH stimulation, have an effect which is analogous to GH or which promote the release of IGF-I in  
the production of medicaments which are used to treat sexual functional disturbances in both sexes. The invention also relates to a  
method for treating the above-mentioned dysfunctions.(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von humanem Wachstumshormon (hGH, GH) allein oder in Kom-  
bination mit Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen, eine GH analoge Wirkung haben oder die IGF-I Freisetzung fördern  
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen beiderlei Geschlechts sowie Verfahren zur Behand-  
lung der genannten Störungen.

WO 00/78328 A3



10/018719

3000

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/EP 00/05517

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/27 A61K38/25 A61K31/00 A61K45/06 A61K38/30  
A61P15/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 42361 A (LUE TOM ;SPENCER E MARTIN (US)) 1 October 1998 (1998-10-01) cited in the application the whole document	1,8
X	--- JUNG GYUNG-WOO ET AL: "Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerve after cavernous nerve neurotomy in rats." JOURNAL OF UROLOGY, vol. 160, no. 5, November 1998 (1998-11), pages 1899-1904, XP000978903 ISSN: 0022-5347 cited in the application abstract --- -/--	1,8



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 January 2001

Date of mailing of the international search report

25. 04. 2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

NIEMANN, F

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No.

PCT/EP 00/05517

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE MEDLINE [Online]  US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM),  BETHESDA, MD, US;  FUJITA K ET AL: "Male sexual  insufficiency."  retrieved from STN  Database accession no. 1998058255  XP002157675  abstract  &amp; NIPPON RINSHO. JAPANESE JOURNAL OF  CLINICAL MEDICINE, (1997 NOV) 55 (11)  2908-13. REF: 6,</p> <p>-----</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP00/05517

The International Searching Authority found that this international application contains multiple inventions, as follows :

1. Claims Nos. 1, 8

Use of a growth hormone for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

Use of a growth hormone for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

2. Claims Nos. 2, 5, 9

Use of a growth hormone in combination with active substances resulting in GH stimulation for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

Use of active substances resulting in GH stimulation for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

Use of active substances resulting in GH stimulation for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

3. Claims Nos. 3, 6, 10

Use of a growth hormone in combination with active substances having a GH- analagous effect for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

Use of active substances having a GH-analagous effect for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

Use of active substances resulting in GH stimulation for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

4. Claims Nos. 4, 7, 11

Use of a growth hormone in combination with active substances promoting the release of IGF-I for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

Use active substances promoting the release of IGF-I for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

Use of active substances promoting the release of IGF-I for the production of a medicament for the therapy of disturbances of the female and male sexual functions

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.

PCT/EP00/05517

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

see further information sheet invention group 1.

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

### Information on patent family members

In International Application No

PCT/EP 00/05517

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9842361 A	01-10-1998	US 5916569 A	29-06-1999
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/05517

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/27 A61K38/25 A61K31/00 A61K45/06 A61K38/30  
A61P15/00

Nacht der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nacht der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GERBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)  
WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angrabe der in Betracht kommenden Teile	Bet. Anspruch Nr.
X	WO 98 42361 A (LUE TOM; SPENCER E MARTIN (US)) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1,8
X	JUNG GYUNG - WOO ET AL : « Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerve after cavernous nerve neurotomy in rats. » JOURNAL OF UROLOGY, Bd. 160, Nr. 5, November 1998 (1998-11), Seiten 1899-1904, XP000978903 ISSN : 0022-5347 in der Anmeldung erwähnt abstract	1,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nacht dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nacht dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nacht dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  
24. Januar 2001 (24.01.01)

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  
25. April 2001 (25.04.01)

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Bevollmächtigter Bediensteter

# INTERNATIONALER RECHERCHENBRICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/05517

C. (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bet. Anspruch Nr.
A	<p>           DATABASE MEDLINE (Online)            US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM),            BETHESDA, MD., US;            FUJITA K ET AL: „Male sexual insufficiency.“            von STN Database accession Nr. 1998058255            XP002157675 ausgezogen            Zusammenfassung            &amp; NIPPON RINSHO. JAPANESE JOURNAL OF            CLINICAL MEDICINE, (1997 NOV) 55 (11)            2908-13. REF: 6.            -----         </p>	



## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1,8

Verwendung von Wachstumshormon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wachstumshormon zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

## 2. Ansprüche: 2,5,9

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation führen, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation führen, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation führen, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

## 3. Ansprüche: 3,6,10

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

## 4. Ansprüche: 4,7,11

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/05517

### Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Siehe Blatt "weitere Angaben", Erfindung Gruppe 1

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern, zur  
herstellung von Arzneimittel zur Therapie weiblicher und  
männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung  
fördern, zur herstellung von Arzneimittel zur Therapie  
weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung  
fördern, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller  
Funktionsstörungen

**INTERNATIONALER RECHERCHENBRIEF**  
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören.

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP00/05517

Im Recherchenbericht Angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9842361    A	01-10-1998	US    5916569 A	29-06-1999

-----

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. Dezember 2000 (28.12.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 00/78328 A2**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 38/00

Christian, Georg [DE/DE]; Rehmenbreiten 6, D-30966  
Hemmingen (DE). ÜCKERT, Stefan [DE/DE]; Erich-Ol-  
lenhauer-Str. 3, D-30827 Garbsen (DE). JONAS, Udo  
[DE/DE]; Schopenhauer-Str. 27, D-30625 Hannover (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05517

(22) Internationales Anmeldedatum:

15. Juni 2000 (15.06.2000)

(74) Anwalt: TESCH, Rudolf; 10, rue du Général Freytag,  
F-67390 Marckolsheim (FR).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 27 678.1

17. Juni 1999 (17.06.1999) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AU, BA,  
BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD,  
GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT,  
LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI,  
SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(71) Anmelder und

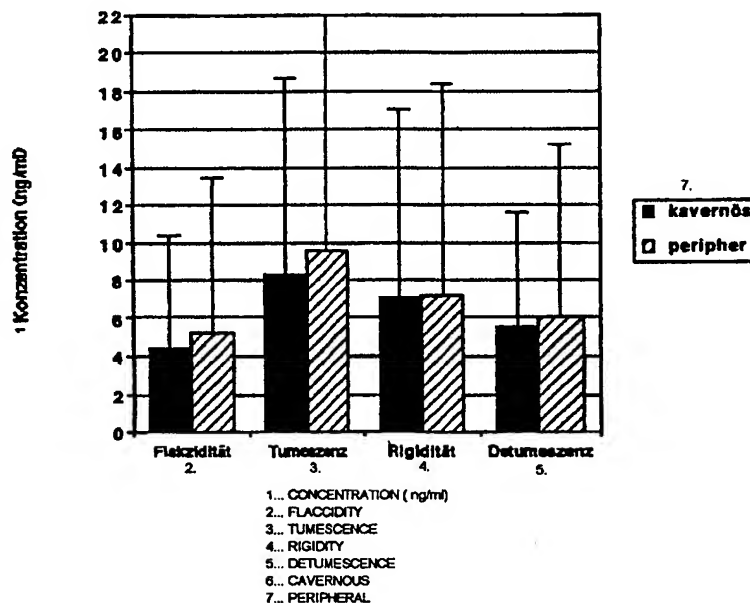
(72) Erfinder: BECKER, Armin, Johannes [DE/DE];  
Blumhardthof 9, D-30625 Hannover (DE). STIEF,

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-  
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF GROWTH HORMONE (hGH) FOR THE TREATMENT OF SEXUAL FUNCTIONAL DISTURBANCES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON WACHSTUMSHORMON (hGH) ZUR THERAPIE SEXUELLER FUNKTIONSSTÖ-  
RUNGEN



(57) Abstract: The invention relates to the use of the human growth hormone (hGH, GH) either on its own or in combination with active substances which result in GH stimulation, have an effect which is analogous to GH or which promote the release of IGF-I in the production of medicaments which are used to treat sexual functional disturbances in both sexes. The invention also relates to a method for treating the above-mentioned dysfunctions.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 00/78328 A2



FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**Veröffentlicht:**

- *Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.*

---

**(57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft die Verwendung von humanem Wachstumshormon (hGH, GH) allein oder in Kombination mit Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen, eine GH analoge Wirkung haben oder die IGF-I Freisetzung fördern zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen beiderlei Geschlechts sowie Verfahren zur Behandlung der genannten Störungen.

2/PRTS

U / U 18719

531 Rec'd PCT/PTO 14 DEC 2001  
PCT/EP00/05517

WO 00/78328

1

## **Verwendung von Wachstumshormon (hGH) zur Therapie sexueller Funktionsstörungen**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von humanem Wachstumshormon (hGH, GH) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung sexueller  
5 Funktionsstörungen beiderlei Geschlechts sowie Verfahren zu deren Behandlung.

Zu den sexuellen Funktionsstörungen zählen z.B. der Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation und die erektile Dysfunktion (ED). Die den sexuellen Funktionsstörungen zugrunde liegenden Ätiologien, soweit sie überhaupt aufgeklärt sind, haben meist vielfältige Ursachen. Neben  
10 diesen Mischätiologien werden vaskuläre (arterielle, venöse), psychogene, neurogene, hormonelle, Medikamenten-induzierte und kavernöse sexuelle Funktionsstörungen unterschieden.

Unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Ätiologie(n) wird, soweit dies möglich ist, eine kausale Therapie sexueller Funktionsstörungen angestrebt.  
15 Bisher gelingt dies jedoch nur in den seltensten Fällen (z.B. durch Psychotherapie, Hormonbehandlung, Umstellung von Medikamenten), sodaß die Mehrzahl der angewandten Therapien unspezifisch bleiben.

Im Gegensatz zur Therapie weiblicher sexueller Funktionsstörungen bietet die Therapie der ED bei Männern bereits eine Vielzahl von Behandlungen an. Hierzu  
20 zählen orale, topische, intrakavernöse, intraurethrale, oder auch Kombinationen von Pharmaka, die jedoch keine kausale Therapie darstellen, sondern auf direkte oder indirekte Relaxation (Erschlaffung) der glatten Schwellkörpermuskulatur und der Penisarterien abzielen. In Verbindung mit dadurch ausgelöstem Anstieg der Durchblutung kommt es zur penilen Erektion. Desweiteren kommen noch die  
25 Vakuumpumpe, die arteriellen Shuntverfahren, venöse Sperroperationen und Penisprothesenimplantationen zur Anwendung. Bis zur Einführung von Sildenafil (Viagra®) wurden überwiegend intrakavernös zu applizierende, vasoaktive Substanzen therapeutisch genutzt. Im Moment wird als sog. "first line therapy", bei Ausschluß bestehender Kontraindikationen, Sildenafil angewendet. Auch diesem

**BESTÄTIGUNGSKOPIE**

oralen Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE5) liegt jedoch kein kausaler Therapieansatz zugrunde. Durch Inhibition der PDE5 soll die Hydrolyse (Abbau) von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) einem intrazellulären Botenstoff (second messenger) inhibiert werden, sodaß eine Zunahme der Relaxation glatter  
5 Schwellkörpermuskulatur resultiert. Auch bei Frauen sollte dieser Wirkungsmechanismus zur Verbesserung der Lubrikation beitragen, was sich aber bei jüngsten medizinischen Studien nicht bestätigt hat.

Aufgabe der Erfindung war daher die Bereitstellung der Möglichkeit einer neuen Therapie von sexuellen Funktionsstörungen bei Mann und Frau.

- 10 Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß das Wachstumshormon (hGH) bei der sexuellen Erregung eine essentielle Rolle spielt, da bei Beginn der sexuellen Erregung ein enormer unerwarteter Anstieg dieses Hormons festgestellt wurde.

- 15 Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von hGH zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung sexueller Funktionsstörungen bei Mann und Frau, wie beispielsweise Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation und erektile Dysfunktion sowie die Therapie der genannten Funktionsstörungen.

- 20 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von hGH zur Therapie dieser Funktionsstörungen in synergistischer Kombination mit Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen, eine GH analoge Wirkung haben oder die IGF-I Freisetzung fördern.

Die im weiteren beschriebenen wissenschaftlichen Ergebnisse werden durch Abbildungen unterstrichen, in denen folgendes dargestellt ist.

- 25 Abbildung 1 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Wachstumshormon (hGH) Konzentrationen (ng/ml) in den kavernösen und peripheren Blutentnahmen während den 4 verschiedenen Erektionsphasen (Flakzidität, Tumescenz, Rigidität und Detumescenz) bei 35 gesunden Probanden.



Abbildung 2 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der Wachstumshormon (hGH) Konzentrationen (ng/ml) in den kavernösen und peripheren Blutentnahmen während den 3 verschiedenen Erektionsphasen (Flakzidität, Tumescenz, und Detumescenz) bei 36 Patienten mit erektiler Dysfunktion. Die Rigidität wurde aufgrund der Erkrankung nicht erreicht. Die Achseneinteilung wurde bewußt wie bei Abbildung 1 gewählt, um den Unterschied deutlich zu kennzeichnen ( $p < 0,05$ ).

Abbildung 3 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der dosisabhängigen Abnahme der Gewebsspannung (Relaxation in %) von 12 humanen Corpus cavernosum Streifen nach Applikation von rekombinantem hGH.

Abbildung 4 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der dosisabhängigen Zunahme von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) von jeweils 3 humanen Corpus cavernosum Streifen nach Inkubation mit rekombinantem hGH oder Nitroprussid-Natrium (SNP). Mit SNP wurden erst ab einer Konzentration von 0,01 nMol Inkubationen durchgeführt. Aus diesem Grund fehlt für SNP der Wert bei 0,0001 nMol.

Um die Physiologie der natürlich induzierten Erektion und die Pathophysiologie der erektilen Dysfunktion besser verstehen zu können, wurde eine neue Untersuchungsmethode entwickelt. Hierbei werden gezielt körpereigene humane Neurotransmitter, Neuromodulatoren und Hormone detektiert, für die ein Zusammenhang mit der Erektion oder der sexuellen Funktion denkbar erscheint. Das angestrebte Ziel dieser neuen Untersuchungsmethode besteht in der Verbesserung von Diagnostik und Therapie (Verwendung körpereigener Substanzen und damit kausale Therapie) bei Patienten mit sexuellen Funktionsstörungen.

Bei 35 gesunden Probanden wurden während der Flakzidität, Tumescenz, Rigidität und Detumescenz Blutentnahmen parallel aus dem Corpus cavernosum (kavernös) und der Kubitalvene (peripher) durchgeführt. Die sexuelle Stimulation erfolgte audiovisuell und taktil (Abbildung 1). Das Vorgehen bei 36 Patienten mit

ED gestaltete sich, mit Ausnahme der fehlenden Blutentnahme während der Rigidität (diese penile Erektionsphase ist bei Patienten mit ED nicht erreichbar), identisch (Abbildung 2). Die hGH Konzentrationen wurden mit einem immunradiometrischen Assay (IRMA) bestimmt. Mit dieser erstmals  
5 durchgeführten Untersuchung konnten mehrere neue Erkenntnisse gewonnen werden.

1. Der höchste Anstieg der hGH Konzentration zeigte sich während der Tumescenz, also zu dem Zeitpunkt größter sexueller Erregung.
2. Die peripheren und kavernösen hGH Konzentrationen zeigten im direkten  
10 Vergleich in allen penilen Erektionsphasen keine signifikanten Unterschiede. Somit genügt die periphere Blutentnahme.
3. Im Vergleich der gesunden Probanden mit den Patienten, zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der hGH Konzentrationen, insbesondere ein signifikant reduzierter Anstieg der hGH Konzentration während der Tumescenz.
- 15 Diese Daten zeigen erstmalig den überraschenden kausalen Zusammenhang des von der Hypophyse gebildeten hGH mit sexueller Erregung und der daraus resultierenden penilen Erektion. Die reduzierte Exprimierung von hGH unter sexueller Stimulation bei Patienten ist ein weiterer Hinweis für die Bedeutung dieses Hormons, dessen Mangel mit sexueller Funktionsstörung und  
20 insbesondere erektiler Dysfunktion in dieser Studie verbunden war.

Durch ergänzende In vitro Untersuchungen mit humanem Corpus cavernosum (CC) Gewebe konnten über die geschilderten In vivo Ergebnisse hinaus wichtige Hinweise für mögliche physiologische Zusammenhänge zwischen hGH und peniler Erektion gewonnen werden.

- 25 1. In Organbadversuchen (In vitro-Methode zur Messung der relaxierenden Eigenschaften von Substanzen) mit human m CC konnten dosisabhängige Relaxationen nach Applikation von hGH gemessen werden (Abbildung 3).

2. In Inkubationsversuchen (In vitro-Methode zur Messung des Gehaltes an zyclischen Nukleotiden, hier cGMP, nach Inkubation mit verschiedenen Substanzen) mit humanem CC zeigten sich dosisabhängig nach Applikation von hGH höhere cGMP Konzentrationen als nach Inkubation mit Nitroprussid-Natrium (SNP), einem klassischen NO-Donator (Abbildung 4).

Basierend auf unseren humanen Ergebnissen kann davon ausgegangen werden, daß hGH als zentral gebildetem Hormon eine entscheidende Rolle bei der sexuellen Funktion (sexuelle Erregung) und insbesondere bei der penilen Erektion zukommt. Desweiteren hat sich gezeigt, daß die von hGH vermittelte periphere Reaktion einen Anstieg von cGMP im CC induziert, womit physiologischerweise die Relaxation des CC mit daraus resultierender Erektion verbunden ist. Aufgrund der anatomischen Ähnlichkeiten beim Aufbau von Penis und Klitoris und der physiologischen Übereinstimmungen bezüglich der sexuellen Erregung (z.B. Kongestion der Genitalorgane durch Neurotransmitter vermittelte Relaxation glatter Muskulatur) muß diese für hGH beim Mann beschriebene Reaktion für beide Geschlechter gelten, da es sich bei hGH um ein bei beiden Geschlechtern vorkommendes Hypophysenhormon handelt, das bei Frauen und Männern die gleiche Wirksamkeit zeigen muß.

Von der Wirkung von hGH ist bisher bekannt, daß sie nicht fokussiert ist auf ein bestimmtes Gewebe sondern die Aktivität und den Metabolismus (anabol) sowohl bei Frauen als auch bei Männern in unterschiedlichen Geweben steigert. Das Wachstumshormon stimuliert z.B. das Körperwachstum (Substitution bei hGH-Mangel bedingter Kleinwüchsigkeit) und den Proteinmetabolismus (mögliche Indikation bei Kachexie, schweren Brandverletzungen, auch möglicher Mißbrauch als Anabolikum). Unter dem Einfluß von hGH wird Insulin like growth factor I (IGF-I) hauptsächlich in der Leber, aber auch in anderen Geweben gebildet. Diesem Polypeptid (IGF-I) wird eine wichtige Vermittlerrolle in der von hGH induzierten Aktion zugeschrieben (Merimee, T. J. and Grant, M. B.: Growth hormone and its disorders. In: Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Edited by Becker, K. L., Philadelphia, J. B. Lippincott Company, pp. 125-134, 1990).

Neueste Erkenntnisse beim Menschen zeigten, daß es unter einer Substitution von rekombinant hergestelltem hGH (r-hGH) bei Patienten mit hGH Mangel zu einem systemischen Anstieg von NO (Stickoxid) und cGMP kam (Böger, R. H. et al.: Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency. J Clin Invest 98: 2706-2713, 1996). Diesem NO-cGMP Weg wird auch eine sehr wichtige positive Bedeutung in der Entstehung der penilen Erektion zugeschrieben (Burnett, A. L. et al.: Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. Science, 257: 905, 1993). Ebenfalls neue Erkenntnisse aus Tierversuchen bei Ratten konnten zeigen, daß es unter Substitution von hGH zu einer Zunahme von NOS (Stickoxidsynthase) haltigen Nerven (generieren NO) im CC und den dorsalen Penisnerven kam, nachdem Wochen zuvor eine neurogene Schädigung initiiert wurde (Jung, G. W. et al.: Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerves after cavernous nerve neurotomy in rats. J Urol, 160: 1899-1904, 1998). Das Patent W098/42361 (Human erectile dysfunction and methods of treatment) leitet sich aus diesen Ergebnissen ab und beschreibt die Indikation einer hGH Therapie zur Vermeidung und Behandlung von neurogener erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Ursachen (Zustand nach ausgedehnten Beckenoperationen oder Beckentraumata, Zuckerkrankheit, Alkoholismus und Alter).

Unsere beim Menschen gewonnenen Ergebnisse zeigen zum ersten Mal einen positiven kausalen Zusammenhang zwischen sexueller Erregung, dem Anstieg von hGH und der penilen Erektion. Der verminderte (oft auch völlig fehlende) Anstieg von hGH bei Patienten mit ED unterstreicht noch die Wichtigkeit dieses Hormons. Die In vitro-Daten lassen darauf schließen, daß durch hGH induziert der NO-cGMP Weg aktiviert wird und es so zur Relaxation des CC kommt, aus dem die penile Erektion resultiert.

Zur erfindungsgemäßen Therapie bei allen Patienten (beiderlei Geschlechts) mit sexuellen Funktionsstörungen wird zunächst unabhängig der zugrundeliegenden Ätiologie(n) eine periphere Blutentnahme zur Bestimmung der basalen hGH Konzentration durchgeführt. In gleicher Sitzung erfolgt anschließend unter

sexueller Stimulation (audiovisuell, taktil) eine weitere Blutentnahme mit Detektion der stimulierten hGH Konzentration. Bei unzureichender oder ausbleibender Reaktion auf die sexuelle Stimulation (z.B. Lubrikation, penile Erektion) und unzureichendem Anstieg der hGH Konzentration, sollte für einen längeren  
5 Zeitraum (z.B. 2-6 Monate) eine kontinuierliche, engmaschig kontrollierte Therapie mit hGH erfolgen.

Zur Therapie geeignete pharmazeutische Zubereitungen sind feste oder flüssige Darreichungsformen zur oralen Applikation, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln oder Emulsionen, parenterale Darreichungsformen zur Injektion oder zur  
10 nichtinvasiven Applikation oder transdermale topische Systeme, wie Pflaster, Salben, Gele, Lotionen oder transdermale Filme. Die verabreichte Menge zu einer erfolgreichen Therapie liegt bei 0,01 bis 500 mg pro Dosisseinheit, bevorzugt zwischen 0,1 und 100 mg.

Eine Verbesserung des Therapieerfolges kann erzielt werden durch  
15 Kombinationsarzneimittel enthaltend neben hGH in synergistischer Kombination Wirkstoffe, die zu einer GH-Stimulation führen, eine GH analoge Wirkung haben oder die IGF-I Freisetzung fördern.

Diese Wirkstoffe brauchen allerdings nicht unbedingt in einem Arzneimittel kombiniert sein sondern können auch in separaten geeigneten galenischen  
20 Zubereitungen nebeneinander oder nach einem Therapieschema getrennt verabreicht werden.

Auch können diese Wirkstoffe allein verabreicht bereits zu dem gewünschten Therapieerfolg führen. Dem Fachmann ist dabei bekannt, wie die geeignete Dosierung, bzw. welche Kombination oder welcher Wirkstoff zur bestmöglichen  
25 Therapie beispielsweise nach den genannten Bestimmungs- und Untersuchungsmethoden ermittelt werden kann.

Weiterhin können selbstverständlich auch Kombinationen mehrerer der genannten Wirkstoffklassen zur erfindungsgemäßen Verwendung bzw. Therapie zur Anwendung kommen.

Die als Kombinationsmöglichkeit genannten geeigneten Wirkstoffe, die zu einer GH-Stimulation führen sind dem Fachmann geläufig. Beispielhaft seien hierfür genannt Arginin, Alpha 1 und Alpha 2 –Agonisten, wie beispielsweise Clonidin, Norepinephrin oder Salbutamol, Glukagon, Pyridostigmin, Galanin, GH-Releasing Hormon, NPY (Neuropeptide Y) und Dopaminagonisten, wie beispielsweise Apomorphin, Quinpirole oder Cabergolin.

Geeignete Wirkstoffe, die eine GH analoge Wirkung haben sind beispielsweise GHRP (Growth Hormone Releasing Hexapeptid, Hexarelin), GH Releasing Peptid 1, 2, 6 und nichtpeptiderge Agonisten der Growth hormone releasing Peptide wie MK 0677, EP 51389 (2-Methylalanyl-2-methyl-D-tryptophyl-2-methyl-D-tryptophanamid), L 692429 (3-Amino-3-methyl-N-[(3R)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-1-benzazepin-3-yl]-butanamid), oder L 692585 (3-[[[(2R)-2-Hydroxypropyl]amino]-3-methyl-N-[(3R)-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-1-benzazepin-3-yl]-butanamid).

Geeignete Wirkstoffe, die die IGF-I Freisetzung fördern sind beispielsweise Cannabinoide wie z.B. HU-210 (3-(1,1-Dimethylheptyl)-6a,7,10,10a-tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-9-methanol) oder Serotoninrezeptoragonisten wie z.B. 8-OH DPAT (8-Hydroxy-2-(dipropylamino)tetralin), oder SC 53116 (4-Amino-5-chloro-N-[[[(1S,7aS)-hexahydro-1H-pyrrolizin-1-yl]methyl]-2-methoxy-benzamid).

**Patentansprüche:**

1. Verwendung von Wachstumshormon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen wie Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation, erektile  
5 Dysfunktion) bei allen nicht kausal zu behandelnden Ätiologie(n), bei unzureichendem Konzentrationsanstieg von hGH während sexueller Stimulation und bei einem hGH Mangel.
2. Verwendung von Wachstumshormon gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen.
- 10 3. Verwendung von Wachstumshormon gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben.
4. Verwendung von Wachstumshormon gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern.
5. Verwendung von Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen gemäß  
15 Anspruch 1.
6. Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH-analoge Wirkung haben gemäß Anspruch 1.
7. Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern gemäß Anspruch 1.
- 20 8. Verwendung von Wachstumshormon zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen wie Mangel oder Verlust an Libido, Orgasmusstörungen, mangelhafte Lubrikation, erektile Dysfunktion) bei allen nicht kausal zu behandelnden Ätiologie(n), bei unzureichendem Konzentrationsanstieg von hGH während sexueller Stimulation und bei einem  
25 hGH Mangel.

9. Verwendung von Wirkstoffen, die zu einer GH-Stimulation führen gemäß Anspruch 8.
10. Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH-analoge Wirkung haben gemäß Anspruch 8.
- 5 11. Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern gemäß Anspruch 8.



Abbildung 3:

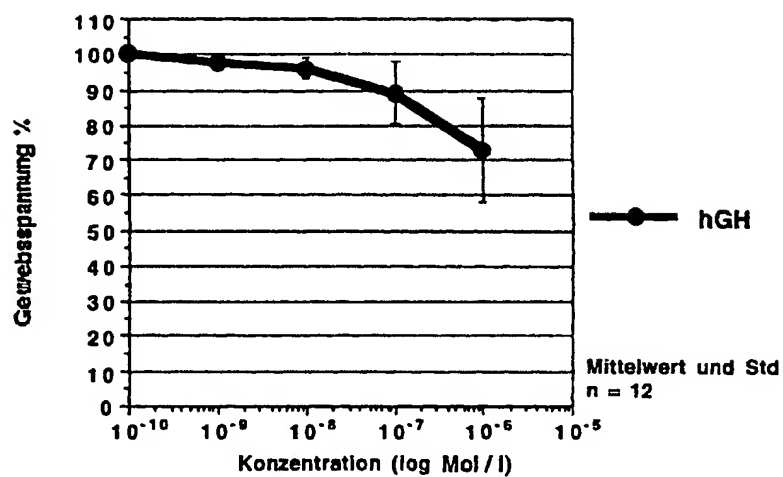
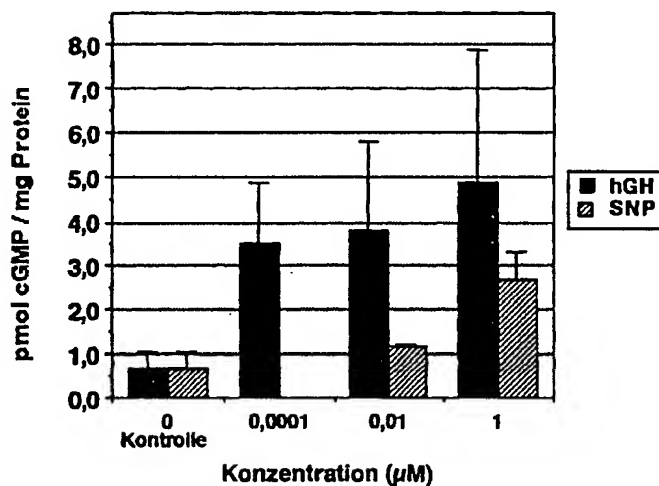


Abbildung 4:



PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
US Department of Commerce  
United States Patent and Trademark  
Office, PCT  
2011 South Clark Place Room  
CP2/5C24  
Arlington, VA 22202  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year)

23 February 2001 (23.02.01)

International application No.

PCT/EP00/05517

Applicant's or agent's file reference

HGH

International filing date (day/month/year)

15 June 2000 (15.06.00)

Priority date (day/month/year)

17 June 1999 (17.06.99)

Applicant

BECKER, Armin, Johannes et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

12 January 2001 (12.01.01)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

R. E. Stoffel

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

10/018719

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference HGH	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/05517	International filing date (day/month/year) 15 June 2000 (15.06.00)	Priority date (day/month/year) 17 June 1999 (17.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/27, 38/25, 31/00, 45/06, 38/30, A61P 15/00		
Applicant BECKER, Armin, Johannes		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 12 January 2001 (12.01.01)	Date of completion of this report 26 September 2001 (26.09.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages 1-11, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages 1-8, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
pages 1/2-2/2, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 2-7, 9-11; 8

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 8 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☒ the claims, or said claims Nos. 2-7, 9-11 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for said claims Nos. \_\_\_\_\_.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: **BOX III****Non-establishment of opinion with regard to novelty,  
inventive step and industrial applicability**

1. A search report has been established only for **Claims 1 and 8** and therefore this report concerns these claims and no opinion is established for **Claims 2-7 and 9-11** under PCT Rule 66.1(e).
2. **Claim 8** concerns a subject matter which, in the opinion of the examiner, falls under PCT Rule 67.1(iv). Consequently, no opinion is established with regard to the industrial applicability of the subject matter of this claim (PCT Article 34(4)(a)(i)).

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1, 8	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1, 8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations**

This report makes reference to the following documents:

- D1: WO-A-98/42361 (LUE TOM; SPENCER E. MARTIN (US)),  
1 October 1998 (1998-10-01), mentioned in the  
application
- D2: JUNG GYUNG-WOO ET AL.: "Growth hormone enhances  
regeneration of nitric oxide synthase-containing  
penile nerve after cavernous nerve neurotomy in  
rats.", JOURNAL OF UROLOGY, Vol. 160, No. 5,  
November 1998 (1998-11), pages 1899-1904,  
XP000978903, ISSN: 0022-5347, mentioned in the  
application
- D3: DATABASE MEDLINE [Online], US NATIONAL LIBRARY OF  
MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; FUJITA K. ET AL.:  
"Male sexual insufficiency", retrieved from STN  
Database accession no. 1998058255, XP002157675 &  
NIPPON RINSHO, JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL  
MEDICINE, (1997 NOV.) 55(11) 2908-13. REF: 6.

**3. Novelty and inventive step (PCT Article 33(1), (2)  
and (3)):**

- 3.1 D1 and D2 disclose the treatment of neurogenic  
erectile dysfunction by means of growth hormone

(D1: page 6, line 20 - page 7, line 5; Claim 1; D2: the abstract). The technical feature whereby growth hormone is used for treating all aetiologies that are not causally treated does not allow the subject matter of **Claims 1 and 8** to be unambiguously delimited from the prior art (see also point 5). The subject matter of **Claims 1 and 8** therefore does not appear to be novel.

- 3.2 The features of insufficient concentration rise of hGH and hGH insufficiency in **Claims 1 and 8** concern growth hormone mechanisms and cannot delimit these claims from the prior art.
- 3.3 Even if **Claims 1 and 8** were delimited from D1 and D2, it should be noted that D3 discloses a relationship between growth hormone deficit and male sexual dysfunctions, such as loss of libido or erectile dysfunction (D3: the abstract). In this case, no inventive step would be recognised.
4. **Industrial applicability (PCT Article 33(1) and (4)):**

In the PCT Contracting States, there are no uniform criteria for assessing the industrial applicability of **Claim 8** in its present form. Patentability can also depend on the wording of the claims. The EPO, for example, does not recognise the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a new medical treatment.



**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

5. The subject matter of **Claims 1 and 8** is not clear.  
The expression "for all aetiologies that are not causally treated" is not clearly defined and leaves the reader uncertain as to the meaning of the technical feature in question. As a result, the definition of the subject matter of these claims is not clear (PCT Article 6).
6. Parentheses have been incorrectly included in **Claims 1 and 8** (lines 5 and 22).

10/018719

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>HGH</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/ EP 00/ 05517</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/06/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>17/06/1999</b>
Anmelder  <b>BECKER, Armin Johannes</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 6 Blätter.

☐ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

### 1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
  
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
  
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
  
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
  
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
  
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
see further information sheet invention group 1.

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1,8

Verwendung von Wachstumshormon zur herstellung von  
Arzneimittel zur Therapie weiblicher und männlicher  
sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wachstumshormon zur Therapie weiblicher und  
männlicher sexueller Funktionsstörungen

## 2. Ansprüche: 2,5,9

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit  
Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation führen, zur  
herstellung von Arzneimittel zur Therapie weiblicher und  
männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation  
führen, zur herstellung von Arzneimittel zur Therapie  
weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation  
führen, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller  
Funktionsstörungen

## 3. Ansprüche: 3,6,10

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit  
Wirkstoffen, die eine GH analogue Wirkung haben, zur  
herstellung von Arzneimittel zur Therapie weiblicher und  
männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH analogue Wirkung  
haben, zur herstellung von Arzneimittel zur Therapie  
weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH analogue Wirkung  
haben, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller  
Funktionsstörungen

## 4. Ansprüche: 4,7,11

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern, zur  
herstellung von Arzneimittel zur Therapie weiblicher und  
männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung  
fördern, zur herstellung von Arzneimittel zur Therapie  
weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung  
fördern, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller  
Funktionsstörungen

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

REC'D 28 SEP 2001

WIPO

PCT

## INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

T 13



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts HGH	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05517	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 17/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K38/00		
Anmelder BECKER, Armin Johannes		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

### 3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  12/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  26.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Bochelen, D  Tel. Nr. +49 89 2399 8150 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-11                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-8                      ursprüngliche Fassung

**Zeichnungen, Blätter:**

1/2-2/2                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05517

- ☐ Beschreibung,      Seiten:
- ☐ Ansprüche,      Nr.:
- ☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.
- ☒ Ansprüche Nr. 2-7, 9-11; 8 für die gewerbliche Anwendbarkeit.

### Begründung:

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 8 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
**siehe Beiblatt**
  - ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
  - ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
  - ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 2-7, 9-11 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
  - ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.



**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1, 8
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1, 8
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt**

**VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
**siehe Beiblatt**

**Zu Punkt III**

**Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Ein Recherchenbericht wurde nur für die **Ansprüche 1 und 8** erstellt, daher bezieht sich dieser Bescheid auf diese Ansprüche. Es wird daher kein Gutachten für die **Ansprüche 2-7, 9-11** erstellt gemäß Regel 66(1)(e).
2. Der **Anspruch 8** bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieses Anspruchs kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT).

**Zu Punkt V**

**Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, d r erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: WO 98 42361 A (LUE TOM ;SPENCER E MARTIN (US)) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) in der Anmeldung erwähnt

D2: JUNG GYUNG-WOO ET AL: 'Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerve after cavernous nerve neurotomy in rats.' JOURNAL OF UROLOGY, Bd. 160, Nr. 5, November 1998 (1998-11), Seiten 1899-1904, XP000978903 ISSN: 0022-5347 in der Anmeldung erwähnt

D3: DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; FUJITA K ET AL: 'Male sexual insufficiency.' retrieved from STN Database accession no. 1998058255 XP002157675 & NIPPON RINSHO. JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE, (1997 NOV) 55 (11) 2908-13. REF: 6,

**3. Neuheit und Erfinderische Tätigkeit(Artikel 33 (1) (2) und (3) PCT):**

- 3.1 Die Dokumente D1 und D2 offenbaren die Behandlung von neurogener erektiler Dysfunktion mittels Wachstumshormon (D1: S.6 L.20-S.7 L.5, Anspruch 1 ; D2: Zusammenfassung). Das technische Merkmal das GH zur Therapie bei allen nicht kausal zu behandelnden Ätiologien eingesetzt wird, erlaubt es nicht den Gegenstand der **Ansprüche 1 und 8** eindeutig von dem Stand der Technik abzugrenzen (siehe auch Punkt 5). Daher scheint der Gegenstand der **Ansprüche 1 und 8** nicht neu zu sein.
- 3.2 Die Merkmale bei unzureichendem Konzentrationanstieg von hGH und bei einem hGH Mangel in den **Ansprüchen 1 und 8** beziehen sich auf Mechanismus von dem GH und erlauben es nicht diese Ansprüche vom Stand der Technik abzugrenzen.
- 3.3 Selbst wenn die **Ansprüche 1 und 8** von D1 und D2 abgegrenzt sein würden, ist zu vermerken das im Dokument D3 einen Zusammenhang zwischen dem Defizit an GH und männlichen sexuellen Funktionsstörungen, z.B. Verlust an Libido oder erektile Dysfunktion, offenbart wird (D3: Zusammenfassung). Es würde in diesem Fall keine erfinderische Tätigkeit anerkannt.

**4. Gerwerbliche Anwendbarkeit (Artikel 33 (1) und (4) PCT):**

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden **Anspruchs 8** gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zu- gelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

**Zu Punkt VIII**

**Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

5. Der Gegenstand der **Ansprüche 1 und 8** ist nicht klar. Der Ausdruck bei allen nicht kausal zu behandelnden Ätiologien ist nicht klar definiert und läßt den Leser über die

Bedeutung des betreffenden technischen Merkmals im Ungewissen. Dies hat zur Folge, daß die Definition des Gegenstands dieser Ansprüche nicht klar ist (Artikel 6 PCT).

6. Die Klammern in den **Ansprüchen 1 und 8** (L. 5 und 22) sind falsch.

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

10/018719

## PCT

### INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>HGH</b>	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/05517</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/06/2000</b>	(Frühochse) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>17/06/1999</b>
Anmelder <b>BECKER, Armin Johannes</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfasst insgesamt 6 Blätter.

☐ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

#### 1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form enthaltenen Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☒ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

#### 4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

#### 5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Ausstellung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

#### 6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

## INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 00/05517

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K38/27 A61K38/25 A61K31/00 A61K45/06 A61K38/30  
A61P15/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Relevanter Mindestausdruck (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Researchierte aber nicht zum Mindestausdruck gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beiz. Anspruch Nr.
X	WO 98 42361 A (LUE TOM :SPENCER E MARTIN (US)) 1. Oktober 1998 (1998-10-01) in der Anmeldung erwähnt: das ganze Dokument	1,8
X	JUNG GYUNG-WOO ET AL: "Growth hormone enhances regeneration of nitric oxide synthase-containing penile nerve after cavernous nerve neurotomy in rats." JOURNAL OF UROLOGY, Bd. 160, Nr. 5, November 1998 (1998-11), Seiten 1899-1904, XP000978903 ISSN: 0022-5347 in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1,8

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

## \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" Dieses Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. Januar 2001

Abschließendes Datum des internationalen Recherchenberichts

25. 01. 2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.O. Box 1, 8010 Lüttich 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, TX 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bevollmächtigter

NIEMANN, F

## INTERNATIONALE FORSCHENBERICHT

Informations des Aktenzeichens

PCT/EP 00/05517

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; FUJITA K ET AL: "Male sexual insufficiency." retrieved from SIN Database accession no. 1998058255 XP002157675 Zusammenfassung &amp; NIPPON RINSHO. JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE. (1997 NOV) 55 (11) 2908-13. REF: 6,</p> <p>-----</p>	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 00/05517

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9842361 A	01-10-1998	US 5916569 A	29-06-1999



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 00/05517

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgetrennt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da nur alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:  
see further information sheet invention group 1.

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/05517

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß die internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1,8

Verwendung von Wachstumshormon zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wachstumshormon zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

## 2. Ansprüche: 2,5,9

Verwendung von Wachstumshormonen in Kombination mit Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation führen, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation führen, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die zur einer GH-stimulation führen, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

## 3. Ansprüche: 3,6,10

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die eine GH analoge Wirkung haben, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

## 4. Ansprüche: 4,7,11

Verwendung von Wachstumshormon in Kombination mit

Internationales Akuanzeichen PCT/EP 00/05517

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung fördern, zur  
herstellung von Arzneimittel zur Therapie weiblicher und  
männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung  
fördern, zur herstellung von Arzneimittel zur Therapie  
weiblicher und männlicher sexueller Funktionsstörungen

Verwendung von Wirkstoffen, die die IGF-I Freisetzung  
fördern, zur Therapie weiblicher und männlicher sexueller  
Funktionsstörungen

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

TESCH, Rudolf  
10, rue du Général Freytag  
F-67380 Marckolsheim  
FRANCEDate of mailing (day/month/year)  
28 December 2000 (28.12.00)Applicant's or agent's file reference  
HGH

## IMPORTANT NOTICE

International application No.  
PCT/EP00/05517International filing date (day/month/year)  
15 June 2000 (15.06.00)Priority date (day/month/year)  
17 June 1999 (17.06.99)

Applicant

BECKER, Armin, Johannes et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AG,AU,DZ,KP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AE,AL,AP,BA,BB,BG,BR,CA,CN,CR,CU,CZ,DM,EA,EE,EP,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,LC,LK,  
LR,LT,LV,MA,MG,MK,MN,MX,NO,NZ,OA,PL,RO,SG,SI,SK,TR,TT,UA,UZ,VN,YU,ZA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on  
28 December 2000 (28.12.00) under No. WO 00/78328

## REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

## REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

J. Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.36


Telephone No. (41-22) 338.63.96

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>HGH</b>		siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP00/05617</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>15/06/2000</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>17/06/1999</b>	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K38/00</b>			
Anmelder <b>BECKER, Armin Johannes</b>			
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.</p>			
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input checked="" type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitsart der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>			
Datum der Einreichung des Antrags <b>12/01/2001</b>		Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>28.09.2001</b>	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80288 München Tel. +49 89 2399 - 0 Fax 529656 opmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Bochelen, D</b> Tel. Nr. +49 89 2399 8150	



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP00/05517****I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
Beschreibung, Seiten:

1-11 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 ursprüngliche Fassung

Zeichnungen, Blätter:

1/2-2/2 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP00/05517**

- ☐ Beschreibung,      Seiten:  
☐ Ansprüche,        Nr.:  
☐ Zeichnungen,      Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen.

**III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit**

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte internationale Anmeldung.  
☒ Ansprüche Nr. 2-7, 9-11; 8 für die gewerbliche Anwendbarkeit.

**Begründung:**

- ☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 8 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):  
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
- ☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
- ☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 2-7, 9-11 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**Internationales Aktenzeichen **PCT/EP00/05517****V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung****1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1, 8
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche
	Nein: Ansprüche 1, 8
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche 1
	Nein: Ansprüche

**2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt****VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung**

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:  
siehe Beiblatt





## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 38/00, 38/03, 38/04, 38/18, 38/22, 38/27, 38/30</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 98/42361</b>  <b>(43) International Publication Date:</b> 1 October 1998 (01.10.98)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/US98/05978 <b>(22) International Filing Date:</b> - - 24 March 1998 (24.03.98)  <b>(30) Priority Data:</b> 08/824,523                      26 March 1997 (26.03.97)                      US  <b>(71)(72) Applicants and Inventors:</b> SPENCER, E., Martin [US/US]; 505 Ortega Street, San Francisco, CA 94122 (US). LUE, Tom [US/US]; 1151 Barroilhet Drive, Hillsborough, CA 94010 (US).  <b>(74) Agent:</b> WEITZ, David, J.; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (US).		<b>(81) Designated States:</b> European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Published</b> <i>With international search report.          Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>
<b>(54) Title:</b> HUMAN ERECTILE DYSFUNCTION AND METHODS OF TREATMENT  <b>(57) Abstract</b>  <p>This invention is a method for treating human erectile dysfunction using therapeutic amounts of human growth hormone (GH) administered systemically. Severing the parasympathetic nerves that regulate the erectile function during the course of surgery produces erectile dysfunction. Damage to these nerves by diseases such as diabetes mellitus and alcoholism and during aging may also produce erectile dysfunction. GH stimulates the regeneration of severed parasympathetic nerves that regulate the erectile function restoring potency. GH may act directly or by stimulating the production of insulin-like growth factor-I (IGF-I). The combination of GH plus IGF (with or without one of the IGF binding proteins) may provide a better response than GH alone.</p>		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

## HUMAN ERECTILE DYSFUNCTION AND METHODS OF TREATMENT

**Field of the invention:** This invention relates to human erectile dysfunction (male impotence) and methods to treat this condition.

### Background

5

**Physiology of the erectile response.** The engorgement of two erectile bodies in the penis (corpora cavernosa) with blood produces the erection. An erection occurs when parasympathetic nervous impulses simultaneously relax the arterial supply to the corpora and the smooth muscle cells in the corpora allowing blood to flow into the  
10 sinuses (spaces) of the corpora. Engorgement with blood compresses the venous outflow against the rigid fibrous membrane (tunica albuginea) around the corpora trapping the blood within the erectile bodies producing the erection.

**Etiology of erectile dysfunction.** Erectile dysfunction is defined as the inability  
15 to achieve an erection sufficient for intercourse. The cause of erectile dysfunction (impotence) can be defined by diagnostic modalities, such as color duplex sonography, administration of vasoactive agents into one of the two corpora cavernosa (the erectile bodies in the penis), nocturnal penile tumescence testing, and measurement of the pressure in the cavernosa (cavernosometry) Lue, T. F. and Tanagho, E. A., "Physiology  
20 of erection and pharmacologic management of impotence," J. Urol. 137, pp 829832, (1987). Erectile dysfunction can be defined as (1) psychogenic, (2) neurogenic, (3) hormonal, (4) vascular, (5) cavernosal, (6) drug induced or (7) a combination of these etiologic elements. The majority of patients with erectile dysfunction suffer from aging changes of the neurovascular supply of the penis and the pelvic ganglia. Lue T. F.,  
25 "Physiology of penile erection and pathophysiology of impotence", in Campbell's Urology, Sixth Edition, eds. Walse P. C. et al. (W. B. Saunders 1992) pp. 707-728.

**Therapy.** Lue T. F., "Physiology of penile erection and pathophysiology of impotence", in Campbell's Urology, Sixth Edition, eds. Walsh P. C. Et al. (W. B. Saunders 1992) pp. 707-728. Psychosexual therapy or counseling is the preferred treatment for patients with psychogenic erectile dysfunction. Testosterone replacement is effective for patients with testosterone deficiency. Change or discontinuing offending medications or illicit drugs may help the appropriate patients. Oral or topical medications for erectile dysfunction have not been very helpful. Intraurethral alprostadil provides some, but not complete improvement of the erectile response in approximately 50% of patients. The penile prostheses include a wide arrange of implantable, commandable and nearphysiologic devices to permit intercourse. Self-injection into the cavernosa uses several agents such as papaverine, phentolamine and alprostadil, or a combination of drugs. Vacuum and compression devices provide additional options to the patient and physician. Arterial reconstruction and venous surgery are effective only for young patients with localized vascular problems. No effort has been made to stimulate nerve regeneration as a way to prevent or cure impotence. (Alternative, there is no therapy to stimulate nerve regeneration as a way to prevent or cure impotence.)

The treatments described above may help the patient to achieve a better erection and an erection which will, temporarily, last longer. Except for penile revascularization and testosterone replacement, other current impotence treatments are non-specific and do not offer a cure or prevention. Unfortunately, only a very small number of patients suffer from hormonal deficiency or a curable penile vascular disease. Therefore, the vast majority of patients require either a permanent penile implant or treatment prior to sexual intercourse with intracavernous injection, intraurethral injection, or a vacuum device. Since there are drawbacks to all these therapies, most patients have not availed themselves of treatment. Therefore, a more physiologic approach to either prevent or cure erectile dysfunction is highly desirable. To date no one has successfully addressed restoration of potency secondary to radical pelvic surgery for prostatic and urinary bladder cancer and other surgeries that may damage the pelvic parasympathetic innervation of the penis such as vascular and colo-rectal surgery.

**Growth Hormone.** Human growth hormone (also referred to as somatotropin and "GH") is a growth-promoting, anabolic polypeptide hormone of approximately 21,400 daltons. Jameson, J. L., "Growth Hormone" in Cecil Textbook Of Medicine, eds. Bennett, J. C. And Plum, F. (W. B. Saunders 1996) pp. 1210-1212. GH is synthesized  
5 in the pituitary gland and released into the circulation. Some of the GH circulating in plasma is bound to a binding protein which in humans is the extracellular domain of the cell surface GH receptor. The plasma level of GH can be determined by radioimmunoassay, ELISA, or radioreceptor assay. GH secretion is regulated positively and negatively by peptides released from the hypothalamus, GH releasing factor (GHRF)  
10 and somatotropin release inhibiting factor (SRIF), respectively, and is feedback inhibited by insulin-like growth factor-I (also referred to as somatomedin-C and IGF-I).

GH stimulates: a) human and other animal growth, b) the growth of various organs and tissues in the body that include skeletal tissues, c) the synthesis of IGF-I,  
15 d) cellular amino acid uptake and protein synthesis (while decreasing protein degradation), e) wound healing in elderly healthy subjects, f) immune functions, g) lipolysis (the breakdown of fat), h) the secretion of insulin, and i) the resistance of tissues to insulin. Papadakis, M. A. et al., "Effect Of Growth Hormone Replacement On Wound Healing In Healthy Older Men," Wound Rep. Reg. 4, p 421 (1996). GH has not  
20 been reported to stimulate parasympathetic nerve regeneration.

IGF-I mediates many of the growth-promoting effects of GH on tissues and mediates many of the anabolic actions of GH. Schlechter, N. L. et al., "Evidence Suggesting That The Direct Growth-promoting Effect Of Growth Hormone On Cartilage  
25 *in vivo* Is Mediated By Local Production Of Somatomedin," Proc. Natl. Acad. Sciences 83, p. 7932 (1986). IGF-I has a quantitatively different degree of action than GH on certain tissues and has an additive effect on body growth when administered with GH *in vivo* in animals deficient in GH. Fielder, P. J. et al., "Differential Long-term Effects Of Insulin-like Growth Factor-I (IGF-I) Growth Hormone (GH), and IGF-I plus  
30 GH On Body Growth And IGF Binding Proteins In Hypophysectomized Rats,"

Endocrinology 137, p. 1913 (1996). IGF-I has been reported to stimulate guanylyl cyclase to increase tissue levels of cGMP in lymphocytes and chondrocytes. Spencer, E. M. et al., "The Effect Of Somatomedin On Adenylyl Cyclase And Guanylyl Cyclase Activity In Various Tissues," in Somatomedins And Growth, eds. Giordano, G. et al., (Academic Press 1979) p 37; cGMP is known to be a mediator for smooth muscle actions involved in the erectile response.

IGF-I action is also regulated by a class of 6 circulating specific binding proteins, the most abundant being IGF binding protein-3, also known as "IGFBP-3." Shimasaki, S. et al., "Isolation And Molecular Characterization Of Three Novel Insulin-like Growth Factor Binding Proteins (IGFBP-4, 5 and 6)" in Modern Concepts Of Insulin-Like Growth Factors, ed. Spencer, E. M., (Elsevier, 1991) p. 343-358; Spencer, E. M. et al., "Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 Is Present In The  $\alpha$ -Granules Of Platelets," Endocrinology 132, p. 996 (1993). After association with IGF-I, the action of IGF-I is generally inhibited by IGFBPs, but under certain conditions the complex of IGF-I with an IGFBP may be stimulatory. Sommer, A. et al., "Molecular Genetics And Actions Of Recombinant Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 in Modern Concepts Of Insulin-Like Growth Factors, ed. Spencer, E. M., (Elsevier 1991) p. 715-728. Both IGF-I and GH have been claimed to stimulate the synthesis of IGFBP-3.

20

GH is used therapeutically to increase the growth of GH-deficient children, to improve muscle function and well-being in GH-deficient adults, to reduce the wasting in patients with AIDS, and to speed donor-site healing in burn patients. GH has been reported to be ineffective in impotence and to produce erectile insufficiency. Ra, S. et al., "In Vitro Contraction Of The Canine Corpus Cavernosum Penis By Direct Perfusion With Prolactin Or Growth Hormone," J. of Urology, 156, p. 522 (1996). GH has never been investigated for its reparative effects on pelvic parasympathetic nerves damaged by surgery or other conditions known to adversely affect parasympathetic nerves such as diabetes, alcoholism and aging.

30

GH may be useful *in vivo* to prevent and/or treat erectile dysfunction that occurs after radical prostatectomy, radical cystectomy (removal of the urinary bladder) or other surgeries that may damage the pelvic parasympathetic nerves such as rectal and vascular.

GH may be useful to treat other organic causes of erectile dysfunction. GH in combination with an IGF, an IGF:IGFBP complex, or another growth factor may be more efficacious in treating erectile dysfunction.

#### Disclosure of the invention

10

In this description, the following terms are employed:

**Corpora Cavernosa:** Two erectile bodies in the penis. Filling these with blood produces the erection.

15

**Cavernous nerve:** The nerve that supplies the small arteries and erectile tissues within the penis. It carries the impulses from the brain to the penis to produce erection. Because of its close relation to the prostate, the cavernous nerve is often injured during prostate or bladder surgery. It also undergoes various degrees of degeneration in older men, heavy alcoholism and patients with diabetes mellitus.

20

**Dorsal nerve of the penis:** The nerve located under the skin of the penis. It contains both sensory nerves and branches of the cavernous nerve.

25

**Nitric oxide synthase (NOS):** An enzyme that produces nitric oxide which is the principal neurotransmitter for penile erection. Histochemical staining of nitric oxide synthase is a convenient way to localize the erection nerves.

**Pelvic ganglia:** A collection of the bodies of nerve cells (neurons) in the pelvis that innervate the pelvic organs such as rectum, bladder, prostate, seminal vesicles and the penis.

---

5           **Intracavernous therapy:** Injection directly into one of the two erectile bodies of the penis, cavernosum, with a needle.

**Intraurethral therapy:** Application of the agent into the penis through the external end of the urethra.

10

**Intracavernous trabeculae:** The supporting structure inside the corpora cavernosa. The fibrous skeleton provides support to the smooth muscles and provides passage for the branches of the cavernous nerve and artery.

15

**Neurotrophic growth factors:** Factors that stimulate nerve growth such as nerve growth factor, neurotrophins, brain-derived neurotrophic factor, ciliary neurotrophic factor, fibroblast growth factors, and insulin-like growth factors.

20

The invention solves the problem of impotence secondary to pelvic surgery, pelvic injury, alcoholism, diabetes mellitus, aging, or any condition that irreversibly damages the penile nerves. Erectile dysfunction in older men of other causes may also be improved or reversed by the treatment referred above.

25

In experimental studies erectile dysfunction was produced in rats by cutting one of the cavernous nerves supplying the penis. GH was administered in a dose of 300 ug/day twice daily subcutaneously for 21 days in 14 rats. When studied after 3 months and compared to placebo, GH significantly improved the number of the parasympathetic nerves and the erectile function. The erectile function was measured as intracavernous

30

pressure during electrostimulation of the contralateral cavernous nerve. GH was shown



to have a specific effect on regeneration of the nerves responsible for the erectile response. GH significantly increased the number of nitric oxide synthase (NOS) positive nerves in the intracavernous trabeculae and the dorsal nerve of the penis. Further evidence showed that these increases were due to stimulation of parasympathetic nerve

5 fiber growth from the contralateral, unsevered penile nerves.

Since IGF-I levels were increased in the rats administered GH, it is likely that GH acts by stimulating IGF-I production. IGF-I is the mediator of many of the actions of GH and has been shown to stimulate regeneration of other types of nerves. Skottner, A.  
10 et al., "Anabolic And Tissue Repair Functions Of Recombinant Insulin-like Growth Factor I," Acta Paediatrica Scandinavica. Supplement, 367, p. 63 (1990). Our study is the first that shows the beneficial effect of GH on the regeneration of the erection nerves specifically the parasympathetic, nitric oxide synthase-containing cavernous and dorsal nerves. Combination of GH with IGF-I (with or without an IGFBP) may give a  
15 heightened response in view of their additive effects on growth of certain organs and body weight in rats. Combination of GH with other growth factors, neurotrophins, or cytokines may also be effective. Therapy will be given by the most effective mode such as systemically, intracavernously or intraurethrally, and for the most effective duration.

## 20 **Best Mode Of Carrying Out The Invention**

Administer GH systemically in a therapeutic concentration daily for a) 30 to 90 days or b) an effective course to be determined post radical prostate surgery, after any pelvic surgery or injury that damages the innervation of the erectile response, or once the  
25 cause of impotence is determined.

**What is Claimed Is:**

. 5

1. A method for preventing or reversing erectile dysfunction that occurs as a  
result of radical pelvic surgery, diabetes mellitus, alcoholism, aging, or pelvic injury  
comprising administering an effective amount of a) GH, b) a synthetically modified GH,  
c) peptides capable of stimulating endogenous GH secretion, or d) compounds capable of  
10 activating the GH receptor.

2. A method for preventing or reversing erectile dysfunction that occurs as a  
result of radical pelvic surgery, diabetes mellitus, alcoholism, aging, or pelvic injury  
comprising administering an effective amount of a) IGF-I or IGF-II, b) modified forms of  
15 IGFs, or c) a compound capable of activating the IGF-I receptor or post receptor  
mechanism.

3. A method for preventing or reversing erectile dysfunction that occurs as a  
result of radical pelvic surgery, diabetes mellitus, alcoholism, aging, or pelvic injury  
20 comprising administering an effective amount of IGF-I or IGF-II or modified forms of  
these in combination with one of the natural or modified IGF binding proteins in an  
effective molecular ratio.

4. A method for preventing or reversing erectile dysfunction that occurs as a  
25 result of radical pelvic surgery, diabetes mellitus, alcoholism, aging, or pelvic injury  
comprising administering an effective amount of any of the compounds in claim 1  
combined with a) IGF-I or IGF-II, b) a modified form of IGF-I or IGF-H, or c) a  
compound capable of activating the IGF-I receptor or post receptor mechanism.

30 5. A method for preventing or reversing erectile dysfunction that occurs as a  
result of radical pelvic surgery, diabetes mellitus, alcoholism, aging, or pelvic injury  
comprising administering an effective amount of any of the compounds in claim 1

- 5 combined with a complex of IGF-I or IGF-H with one of its natural or modified binding proteins in an effective molecular ratio.

- ~~6. A method for preventing or reversing erectile dysfunction that occurs as a~~  
result of radical pelvic surgery, diabetes mellitus, alcoholism, aging or pelvic injury  
10 comprising administering an effective amount of any of the compounds in claim 1 with an effective amount of another growth factor such as fibroblast growth factor, epidermal growth factor, transforming growth factor - alpha or beta, platelet-derived growth factor, or neurotropic growth factors.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/05978

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(6) : A61K 38/00, 38/03, 38/04, 38/18, 38/22, 38/27, 38/30

US CL : 514/2, 866; 930/120

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 514/2, 866; 930/120

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Please See Extra Sheet.

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 4,988,675 A (FROESCH et al.) 29 JANUARY 1991, col. 2, lines 15-23, and col. 5, lines 30-47.	2 --- 1, 3-6
Y	US 5,447,912 A (GERSTENBERG et al.) 05 September 1995, col. 1, lines 24-28, and 51-60, col. 3, lines 63-68, and col. 9, lines 34-49.	1, 3-6
Y	MARTIN. J.B. Regulation of Growth Hormone Secretion, In Human Growth Hormone, Eds. S. Raiti and R.A. Tolman, Plenum Publishing Corporation, NY, NY. 1986. pages 303-323, especially page 312, Table 1.	1, 3-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*B* earlier document published on or after the international filing date	*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*A* document member of the same patent family
*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search

24 APRIL 1998

Date of mailing of the international search report

07 AUG 1998

Name and mailing address of the ISA/US  
Commissioner of Patents and Trademarks  
Box PCT  
Washington, D.C. 20231

Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

JANET M. KERR

Telephone No. (703) 308-0196

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US98/05978

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
<del>Y</del>	<del>SKOTTNER. A. et al. Anabolic and Tissue Repair Functions of Recombinant Insulin-Like Growth Factor I. Acta Paediatr. Scand [Suppl.]. 1990. Vol. 367. pages 63-66, especially pages 64 and 65.</del>	<del>1, 3-6</del>
Y	HINTZ. R.L. The Somatomedin Binding Proteins. In Human Growth Hormone, Eds. S. Raiti and R.A. Tolman, Plenum Publishing Corporation, NY, NY. 1986. pages 553-561, especially page 554.	1, 3-6
Y	LUE. T.F. Physiology of Erection and Pathophysiology of Impotence. In Campbell's Urology, 6th Edition. 1992. pages 709-728, especially pages 717-721.	1, 3-6

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US98/05978

## B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

APS, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, WPIDS, CAPLUS

search terms: growth hormone, GH, insulin-like growth factor, IGF, erectile dysfunction, penile dysfunction, impotence, impotent, vasoactive intestinal peptide, somatomedin, alph-adrenergic, alpha-adrenoreceptor, D2-dopamine agonist, surgery, diabetes, aging, alcoholism, IGF-I, IGF-II, fibroblast growth factor, fgf, epidermal growth factor, egf, transforming growth factor, tgf, pelvic injury, platelet derived growth factor, pdgf, neurotropic growth factor, ngf



## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 38/00, 38/03, 38/04, 38/18, 38/22, 38/27, 38/30</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 98/42361</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 1 October 1998 (01.10.98)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/US98/05978 <b>(22) International Filing Date:</b> 24 March 1998 (24.03.98)  <b>(30) Priority Data:</b> 08/824,523      26 March 1997 (26.03.97)      US  <b>(71)(72) Applicants and Inventors:</b> SPENCER, E., Martin [US/US]; 505 Ortega Street, San Francisco, CA 94122 (US). LUE, Tom [US/US]; 1151 Barroilhet Drive, Hillsborough, CA 94010 (US).  <b>(74) Agent:</b> WEITZ, David, J.; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304-1050 (US).		<b>(81) Designated States:</b> European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i> <i>With amended claims.</i>  <b>Date of publication of the amended claims:</b> 26 November 1998 (26.11.98)
<b>(54) Title:</b> HUMAN ERECTILE DYSFUNCTION AND METHODS OF TREATMENT		
<b>(57) Abstract</b> <p>This invention is a method for treating human erectile dysfunction using therapeutic amounts of human growth hormone (GH) administered systemically. Severing the parasympathetic nerves that regulate the erectile function during the course of surgery produces erectile dysfunction. Damage to these nerves by diseases such as diabetes mellitus and alcoholism and during aging may also produce erectile dysfunction. GH stimulates the regeneration of severed parasympathetic nerves that regulate the erectile function restoring potency. GH may act directly or by stimulating the production of insulin-like growth factor-I (IGF-I). The combination of GH plus IGF (with or without one of the IGF binding proteins) may provide a better response than GH alone.</p>		

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		



[received by the International Bureau on 5 October 1998 (05.10.98);  
original claims 1-6 replaced by new claims 1-11 (2 pages)]

1. A method for improving erectile function in a patient whose parasympathetic nerves which regulate erectile function have been damaged or severed, the method comprising:  
systemically delivering to the patient over the course of a plurality of days an  
5 effective amount of insulin-like growth hormone-I or an analog or derivative of insulin-like growth hormone-I.
2. A method according to claim 1 wherein insulin-like growth hormone-I is delivered systemically to the patient.
- 10 3. A method according to claim 1 wherein the plurality of days is at least 30 days.
4. A method according to claim 1 wherein the plurality of days is between about 30 and 90 days.
- 15 5. A method for improving erectile function in a patient whose parasympathetic nerves which regulate erectile function have been damaged or severed, the method comprising:  
systemically delivering to the patient over the course of a plurality of days an  
20 effective amount of a composition which stimulates production in the patient of insulin-like growth hormone-I.
6. A method according to claim 5 wherein the plurality of days is at least 30 days.
- 25 7. A method according to claim 15 wherein the plurality of days is between about 30 and 90 days.
8. A method for improving erectile function in a patient whose parasympathetic nerves which regulate erectile function have been damaged or severed, the method  
30 comprising:

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

systemically delivering to the patient over the course of a plurality of days an effective amount of human growth hormone or a derivative or analog of human growth hormone which stimulates production in the patient of insulin-like growth hormone-I.

5 9. A method according to claim-8 wherein human growth hormone is delivered systemically to the patient.

10. A method according to claim 8 wherein the plurality of days is at least 30 days.

10 11. A method according to claim 8 wherein the plurality of days is between about 30 and 90 days.

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)



Creation date: 08-19-2003  
Indexing Officer: FNTAHIMPERA - FAUSTIN NTAHIMPERA  
Team: OIPEBackFileIndexing  
Dossier: 10018719

Legal Date: 02-28-2002

No.	Dccode	Number of pages
1	M905	2

Total number of pages: 2

Remarks:

Order of re-scan issued on .....